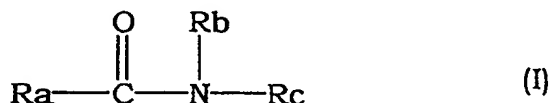




<p>(51) 国際特許分類7 A61K 45/00, 31/34, 31/44, 31/443, 31/445, 31/4525, 31/50, 31/501, A61P 11/00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/57913</p> <p>(43) 国際公開日 2000年10月5日(05.10.00)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP00/01728</p> <p>(22) 国際出願日 2000年3月21日(21.03.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/81072 1999年3月25日(25.03.99) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 飯塚邦彦(IIZUKA, Kunihiro)[JP/JP] 〒370-0004 群馬県高崎市井野町75-10 Gumma, (JP) 土橋邦生(DOBASHI, Kunio)[JP/JP] 〒371-0805 群馬県前橋市南町4の11の4 Gumma, (JP) 上畑雅義(UEHATA, Masayoshi)[JP/JP] 〒573-1153 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社 創薬研究所内 Osaka, (JP)</p>		<p>(74) 代理人 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PREVENTIVES/REMEDIES FOR INTERSTITIAL PNEUMONIA AND PULMONARY FIBROSIS</p> <p>(54) 発明の名称 間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬</p> <div style="text-align: center; margin: 20px 0;"> $\text{Ra}-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-\overset{\text{Rb}}{\underset{ }{\text{N}}}-\text{Rc}$ </div> <p>(I)</p> <p>(57) Abstract Preventives/remedies for interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis which contain compounds having an Rho kinase inhibitory activity. In particular, preventives/remedies for interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis which contain, as the compounds having an Rho kinase inhibitory activity, compounds represented by general formula (I), for example, (+)-trans-4-(1-aminoethyl)-1-(4-pyridylcarbamoyl)cyclohexane, wherein each symbol is as defined in the description.</p>		

(57)要約

R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる間質性肺炎・肺線維症の
予防・治療薬。特に、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として一般式 (I)
(式中、各記号の定義は明細書中と同義である)



により表される化合物、例えば、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-
1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサンを含有する間質性肺炎・肺線維
症の予防・治療薬。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリ・ランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロヴェニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LU	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LV	ラトヴィア	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャード
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	GW	ギニア・ビサウ		共和国	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HR	クロアチア	ML	マリ	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
CG	コンゴ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CH	スイス	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CI	コートジボワール	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CM	カメルーン	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ヴェトナム
CN	中国	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CR	コスタ・リカ	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CU	キューバ	JP	日本	NO	ノールウェー	ZW	ジンバブエ
CY	キプロス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CZ	チェッコ	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
DE	ドイツ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DK	デンマーク	KR	韓国	RO	ルーマニア		

明細書

間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬

技術分野

本発明は、間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬に関する。より詳しくはR h o
5 キナーゼ阻害活性を有する化合物を有効成分として含有してなる間質性肺炎・肺線
維症の予防・治療薬に関する。

背景技術

間質性肺炎とは肺の間質、すなわち肺胞壁および末梢の支持組織における炎症を
いう。限局性のものとび慢性のものがあるが、一般に間質性肺炎とはび慢性間質性
10 肺炎をさす。急性型と慢性型がある。組織学的にはU I P（通常型あるいは古典的
間質性肺炎）、B I P（閉塞性細気管支炎性間質性肺炎）、D I P（剥離性間質性
肺炎）、L I P（類リンパ球性間質性肺炎）、G I P（巨細胞性間質性肺炎）の5
型に分類される。原因不明のものが本邦では特発性間質性肺炎（I I P）と、また
15 欧米では特発性肺線維症（I P F）と呼ばれている。原因の明らかなものには、塵
肺、過敏性肺臓炎、放射線肺炎、感染症などがある。また、サルコイドーシス、ヒ
スチオサイトーシスX、膠原病など全身性疾患を伴う場合もある。臨床的には、乾
性咳嗽、労作時呼吸困難、発熱、バチ状指、チアノーゼなどが見られるが、全身性
疾患に伴うものでは、他の全身症状が見られる。胸部聴診でベルクロラ音（fine c
20 rackle）、胸部X線像では初期はスリガラス状影、微細粒状影を呈し、進行すると
輪状影、蜂巣状影が見られる。肺機能検査では拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素
血症が見られる。その最終像として線維化・蜂巣肺を生ずる難治性・予後不良の疾
患である。

間質性肺炎における肺の線維化とは病理学的には肺胞隔壁の肥厚で、I I 型肺胞
上皮細胞、線維芽細胞の増生と線維芽細胞から産生される膠原線維の増加が主徴で
25 ある。その発症原因はいまだ明らかではないが、各種のサイトカインの関与が提起
されている。すなわち、これに関与する細胞群としては、間葉系細胞を構成する線
維芽細胞、平滑筋細胞、血球細胞由来のマクロファージ、リンパ球、好中球、好酸

球、好塩基球、上皮細胞としての肺胞上皮細胞、気道上皮細胞、血管内皮細胞等が知られており、炎症刺激下等において、これらの細胞がそれぞれ活性化されて、種々のサイトカイン等を発現し、また接着分子の変化発現も惹起させる。これらのことにより、肺組織が傷害され、これが引き金となってⅠⅠ型肺胞上皮細胞や線維芽細胞の増殖が起こり、線維化が進行するものと考えられている。

5 肺線維症とは肺胞壁にび慢性線維増殖をきたし、乾性咳嗽、労作時呼吸困難を主徴とする疾患である。肺線維症という称呼は狭義には間質性肺炎の終末を意味するが、広義には狭義の肺線維症と間質性肺炎の併存状態をさす。あらゆる間質性肺炎が本症の原因となり得る。胸部X線像ではび慢性の蜂巣状陰影や肺の萎縮が著しく、
10 肺機能検査では、拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症を認める。

一方、抗腫瘍剤、ブレオマイシンは、副作用として急性期にはび慢性肺胞傷害を、慢性期には間質性肺炎、肺線維症を引き起こすことが知られている。動物実験においてもブレオマイシンの投与で急性期で間質性肺炎の初期像を呈し、慢性期では肺胞壁の肥厚、ⅠⅠ型肺胞細胞や線維芽細胞の増生が認められ、ヒト間質性肺炎、肺
15 線維症のモデルとして多くの研究がなされている。

このような間質性肺炎・肺線維症に対する従来の治療の主体は活動性の症例に対するステロイド剤の投与であるが、本剤は本疾患の治療をもたらすものではなく、疾患の活動性の抑制、病態の安定化を目指すものであることから、その有用性は疑問視されている。しかも、ステロイド剤投与による体重の減少により急性増悪を惹
20 起する例が多く、まれに死に至ることが知られており、特に、慢性例ではステロイド剤の投与は無効とされている。また、サルコイドーシスの場合はむしろ長期予後が悪化させるとさえ考えられている。

したがって、上記間質性肺炎・肺線維症等の疾患自身の治療を目的とした薬剤の創製が望まれていた。

25 一方、R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として、後述する一般式（Ⅰ）により表される化合物が報告されている（W O 9 8 / 0 6 4 3 3号）。また、ある種のイソキノリンスルホンアミド誘導体およびイソキノリン誘導体もR h oキナーゼ

阻害活性を有することが報告されている (WO 98/06433号および Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1)Suppl., R219, 1998)。

また、R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物の医薬用途はWO 98/06433号に開示され、広く高血圧症治療薬、狭心症治療薬、脳血管攣縮抑制薬、喘息治療薬、末梢循環障害治療薬、早産予防薬、動脈硬化症治療薬、抗癌薬、抗炎症薬、免疫抑制薬、自己免疫疾患治療薬、抗A I D S薬、骨粗鬆症治療薬、網膜症治療薬、脳機能改善薬、避妊薬、消化管感染予防薬として有用である旨の記載が認められる。しかし、WO 98/06433号には間質性肺炎・肺線維症の予防・治療に有用である旨の記載、それを示唆する記載も認められない。

さらに、一般式 (I) により表される化合物は、強力で持続性のある高血圧症治療薬、狭心症治療薬、腎および末梢循環障害治療薬、脳血管攣縮抑制薬等の冠・脳・腎および末梢動脈等の循環器系用疾患予防・治療剤として、さらに、喘息治療薬として有用であることが公知である (特開昭62-89679号、特開平3-218356号、特開平4-273821号、特開平5-194401号、特開平6-41080号およびWO 95/28387号等)。

また、上記WO 98/06433号記載のイソキノリンスルホンアミド誘導体は、血管拡張剤、高血圧症治療剤、脳機能改善剤、抗喘息剤、心臓保護剤、血小板凝集阻害剤、精神症候治療剤、抗炎症剤、過粘性症候群治療または予防剤、緑内障治療剤、眼圧低下剤、脳血栓における運動麻痺の改善剤、ウイルス感染症予防治療剤および転写調節因子阻害剤として有用であることが公知である (特開昭57-200366号、特開昭61-227581号、特開平2-256617号、特開平4-264030号、特開平6-56668号、特開平6-80569号、特開平6-293643号、特開平7-41424号、特開平7-277979号、WO 97/23222号、特開平9-227381号、特開平10-45598号および特開平10-87491号)。

更に、上記文献 (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1)Suppl., R219, 1998) 記載のイソキノリン誘導体は、血管攣縮による脳組織障害の予

防・治療剤として有用であることが公知である（WO 97/28130号）。

しかしながら、これらのRhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が間質性肺炎・肺線維症の予防・治療に有用である旨の記載、それを示唆する記載も認められない。

発明の開示

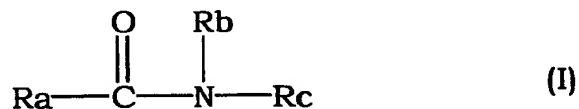
- 5 本発明は上記の問題点を解決しようとするものであり、その目的は、間質性肺炎・肺線維症の予防・治療効果に優れた新規間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬を提供することにある。

- 10 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が間質性肺炎・肺線維症の予防・治療効果を有し、間質性肺炎予防・治療薬として有用であることを見出して、本発明を完成するに至った。

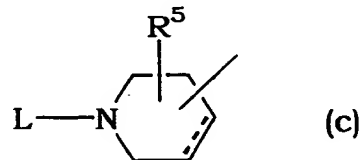
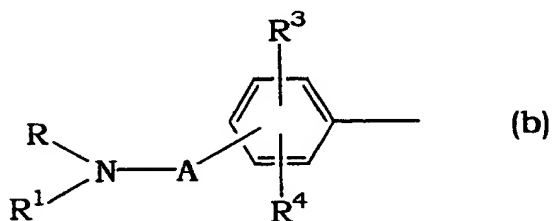
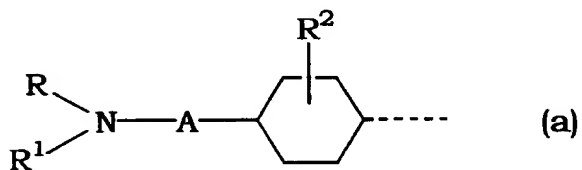
即ち、本発明は以下のとおりである。

(1) Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

(2) Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式（I）

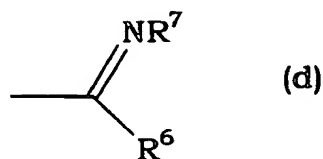


- 15 〔式中、Raは式



〔式（a）および（b）中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していて

もよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



(式中、 R^6 は水素、アルキルまたは式： $-\text{NR}^8\text{R}^9$ (ここで、 R^8 、 R^9 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。))を示し、 R^7 は

5 水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、 R^6 と R^7 は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

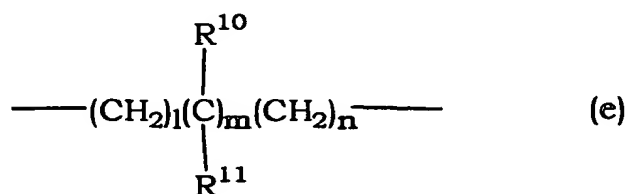
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- 10 または、 R と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

- 15 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式

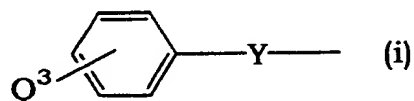
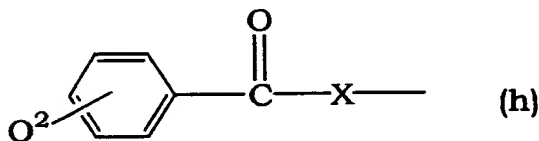
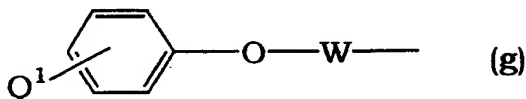
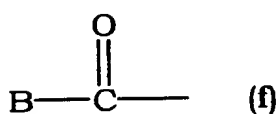


- 20 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。また

は、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、

5 アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。
Wはアルキレンを示す。

15 Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。
Xはアルキレンを示す。

Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

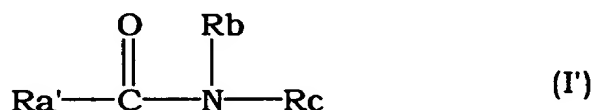
20 Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。
また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

R⁵は水素、水酸基、アルコキシ、アルコシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオシカルボニルオキシを示す。]

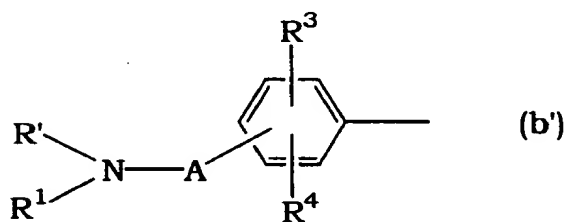
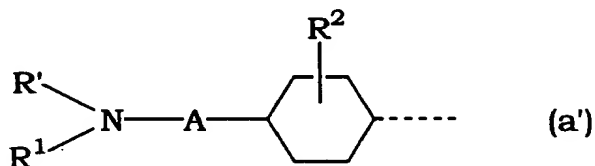
R^bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

- 5 R^cは置換基を有していてもよい窒素複素環を示す。]により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記
(1) 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

(3) R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I'))



- 10 [式中、R^{a'}は式



[式中、R'は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

- R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

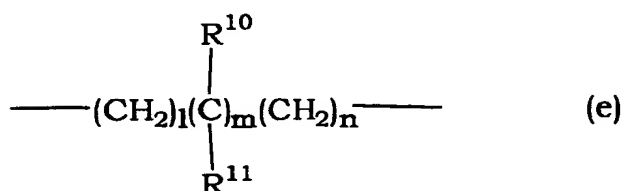
または、R'とR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形

成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記(1)または(2)記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

(4) R^h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミ

ドからなる群より選択される化合物および／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記（１）記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

（５）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、（＋）－トランス－４－（１－アミノエチル）－１－（４－ピリジルカルバモイル）シクロヘキサンおよび／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記（１）記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

（６）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含む間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

（７）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式（Ⅰ）により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記（６）記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

（８）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式（Ⅰ'）により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記（６）または（７）記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

（９）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、（＋）－トランス－４－（１－アミノエチル）－１－（４－ピリジルカルバモイル）シクロヘキサン、（＋）－トランス－N－（１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－４－イル）－４－（１－アミノエチル）シクロヘキサンカルボキサミド、（R）－（＋）－N－（４－ピリジル）－４－（１－アミノエチル）ベンズアミド、（R）－（＋）－N－（１H－ピロロ〔２，３－b〕ピリジン－４－イル）－４－（１－アミノエチル）ベンズアミドからなる群より選択される化合物および／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記（６）記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

（１０）R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、（＋）－トランス－４－（１－アミノエチル）－１－（４－ピリジルカルバモイル）シクロヘキサンおよび／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記（６）記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

（１１）有効量のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを

含む間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

(12) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記 (11) 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

- 5 (13) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記 (11) または (12) 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

- (14) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+) - トランス - 4 - (1 - アミノエチル) - 1 - (4 - ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン、(+) - トランス - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) シクロヘキサンカルボキサミド、(R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド、(R) - (+) - N - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミドからなる群より選択される化合物および／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記 (11) 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。
- 10 15

(15) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+) - トランス - 4 - (1 - アミノエチル) - 1 - (4 - ピリジルカルバモイル) シクロヘキサンおよび／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記 (11) 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

- 20 (16) 間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬の製造の為の R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。

(17) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I) により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である、上記 (16) 記載の使用。

- 25 (18) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I') により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である上記 (16) または (17) 記載の使用。


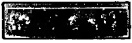
(19) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ビリ
 5 ジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドからなる群より選択される化合物および/またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である上記(16)記載の使用。

(20) R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である上記(16)記載の使用。




(21) 上記(6)~(10)のいずれかに記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物、および当該医薬組成物を間質性肺炎・肺線維症の予防・治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

15

図面の簡単な説明

図1は、ブレオマイシン誘発間質性肺炎(肺線維症)モデルにおけるR O C K - I 遺伝子の発現量を示したグラフである。縦軸はR O C K - II 遺伝子の相対的発現量(R O C K - II mRNA/GAPDH mRNA)を、横軸はブレオマイシン投与後の時間(日数)を示す。はブレオマイシン非投与群を、はブレオマイシン投与群(合計投与量200mg/kg)を示す。(n=4, * p<0.05)

20

図2は、ブレオマイシン誘発間質性肺炎(肺線維症)モデルにおける気管支肺胞洗浄液中の炎症細胞数に及ぼす、本発明化合物(Y-27632)の効果を示したグラフである。縦軸は各炎症細胞の数を、横軸はブレオマイシン投与後の時間(日数)を示す。はブレオマイシンを投与し生理食塩水を隔日投与した群(B L M 群)を、はブレオマイシンを投与しY-27632を隔日投与した群(Y-27632群)を、はブレオマイシンを投与せず生理食塩水を隔日投与した群(N o r

25

mal群)をそれぞれ示す。

(n=5, * p<0.05; BLM群 vs Y-27632群, § p<0.05; BLM群 vs Normal群, + p<0.05; Y-27632群 vs Normal群)

図3は、本発明化合物(Y-27632)の細胞走化性に及ぼす作用を示すグラフである。縦軸は遊走細胞の数を、横軸はY-27632の濃度を示す。

(n=6, * p<0.05 Y-27632 未処置群 vs Y-27632 処置群)

発明の詳細な説明

本発明における間質性肺炎とは、肺の間質、すなわち肺胞壁および末梢の支持組織における炎症をいう。限局性のものとび慢性のものがあるが、一般に間質性肺炎とはび慢性間質性肺炎をさす。急性型と慢性型がある。組織学的にはUIP(通常型あるいは古典的間質性肺炎)、BIP(閉塞性細気管支炎性間質性肺炎)、DIP(剥離性間質性肺炎)、LIP(類リンパ球性間質性肺炎)、GIP(巨細胞性間質性肺炎)の5型に分類される。原因不明のものを特発性間質性肺炎(IIP)と呼ぶ。原因の明らかなものには、塵肺、過敏性肺臓炎、放射線肺炎、感染症などがある。また、サルコイドーシス、ヒストサイトーシスX、膠原病など全身性疾患に伴う場合もある。臨床的には、乾性咳嗽、労作時呼吸困難、発熱、バチ状指、チアノーゼなどが見られるが、全身性疾患に伴うものでは、他の全身症状が見られる。胸部聴診でベルクロ音(fine crackle)、胸部X線像では初期はスリガラス状影、微細粒状影を呈し、進行すると輪状影、蜂巣状影が見られる。肺機能検査では拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症が見られる。

本発明における肺線維症とは、肺胞壁にび慢性線維増殖をきたし、乾性咳嗽、労作時呼吸困難を主徴とする疾患である。肺線維症という称呼は狭義には間質性肺炎の終末を意味するが、本発明の肺線維症は広義のものを意味し、狭義の肺線維症と間質性肺炎の併存状態をさす。あらゆる間質性肺炎が本症の原因となり得る。胸部X線像ではび慢性の蜂巣状陰影や肺の萎縮が著しく、肺機能検査では、拘束性換気傷害、拡散傷害、低酸素血症を認める。

本発明におけるRhoキナーゼとは、Rhoの活性化に伴い活性化されるセリン

／スレオニンキナーゼを意味する。例えば、ROK α (ROCK I I : Leung, T. ら、J. Biol. Chem., 270.29051-29054, 1995)、p160ROCK (ROK β 、ROCK - I : Ishizaki, T. ら、The ENBO J., 15 (8), 1885-1893, 1996) およびその他のセリン／スレオニンキナーゼ活性を有するタンパク質を挙げることができる。

- 5 本発明の有効成分として使用されるRhokinase阻害活性を有する化合物としては、Rhokinase阻害作用を有するものであればいかなるものでもよい。具体的には、上記WO 98/06433号およびWO 97/28130号〔特に Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 385(1)Suppl., R219, 1998〕に記載のアミド化合物、イソキノリンスルホンアミド誘導体およびイソキノリン誘導体が
- 10 挙げられる。

- たとえば、前記アミド化合物としては上記一般式 (I) により表される化合物、就中一般式 (I') により表される化合物が用いられる。前記イソキノリンスルホン酸誘導体としては塩酸ファスジル〔ヘキサヒドロ-1-(5-イソキノリニルスルホニル)-1H-1,4-ジアゼピン〕等が用いられる。また、前記イソキノリン誘導体としては、ヘキサヒドロ-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、(S)-(+)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、ヘキサヒドロ-7-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒ
- 15 ドロ-5-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン二塩酸塩、ヘキサヒドロ-2-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、
- 20 (R)-(-)-ヘキサヒドロ-2-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩、(R)-(+)-ヘキサヒドロ-5-メチル-1-〔(4-メチル-5-イソキノリニル)スルホニル]-1H-1,4-ジアゼピン塩酸塩等が用いられる。
- 25 好ましくは、一般式 (I) により表されるアミド化合物であり、特に好ましくは

一般式 (I') により表されるアミド化合物である。

また、本発明においては、1種類のRhキナーゼ阻害活性を有する化合物を単独で含めることも、また必要に応じて数種類を併用して含めることもできる。

本明細書中、一般式 (I) および一般式 (I') の各記号の定義は次の通りである。

R、R'、R¹におけるアルキルとは炭素数1～10個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等が挙げられ、炭素数1～4個のアルキルが好ましい。

R、R'、R¹におけるシクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等の炭素数3～7個のシクロアルキルを示す。

R、R'、R¹におけるシクロアルキルアルキルとはシクロアルキル部が前記炭素数3～7個のシクロアルキルであり、アルキル部が炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル（メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等）であるシクロアルキルアルキルであって、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、シクロプロピルエチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘプチルエチル、シクロプロピルプロピル、シクロペンチルプロピル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルプロピル、シクロプロピルブチル、シクロペンチルブチル、シクロヘキシルブチル、シクロヘプチルブチル、シクロプロピルヘキシル、シクロペンチルヘキシル、シクロヘキシルヘキシル、シクロヘプチルヘキシル等が挙げられる。

R、R'、R¹におけるアラキルとは、アルキル部として炭素数1～4個のアルキルを有するものであって、ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等のフェニルアルキルを示す。

R、R'、R¹における環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロ

アルキルアルキル、フェニル、アラルキルの置換基とは、ハロゲン（塩素、臭素、フッ素、ヨウ素）、アルキル（ R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義）、アルコキシ（炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシであって、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第2級ブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等を示す。）、アラルキル（ R 、 R' 、 R^1 におけるアラルキルと同義）、ハロアルキル（ R 、 R' 、 R^1 において示したアルキルに1～5個のハロゲンが置換したものであり、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等を示す。）、ニトロ、アミノ、シアノ、アジド等が挙げられる。

R と R^1 あるいは R' と R^1 とが結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基としては、5～6員環、これらの結合環が好適であり、具体的には1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、1-イミダゾリル、2, 3-ジヒドロチアゾール-3-イル等が例示される。また、置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としてはアルキル、アラルキル、ハロアルキル等が挙げられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルは R 、 R' 、 R^1 において示したものと同義である。

R^2 におけるアルキルとは R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義である。

R^3 、 R^4 におけるハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキルは R 、 R' 、 R^1 において示したものと同義である。

R^3 、 R^4 におけるアシルとは炭素数2～6個のアルカノイル（アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒバロイル等）、ベンゾイル、またはアルカノイル部が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル（フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等）を示す。

R^3 、 R^4 におけるアルキルアミノとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルアミノであって、メチルアミノ、エチル

アミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、第2級ブチルアミノ、第3級ブチルアミノ、ペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等を示す。

5 R^3 、 R^4 におけるアシルアミノとは、アシルとして炭素数2～6個のアルカノイル、ベンジル、またはアルカノイル部が炭素数2～4個のフェニルアルカノイル等を有するアシルアミノであって、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、バレリルアミノ、ピバロイルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアセチルアミノ、フェニルプロピオニルアミノ、フェニルブチリルアミノ等を示す。

10 R^3 、 R^4 におけるアルキルチオとは、アルキル部に炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルを有するアルキルチオであって、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第2級ブチルチオ、第3級ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ等を示す。

15 R^3 、 R^4 におけるアラルキルオキシとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ等を示す。

20 R^3 、 R^4 におけるアラルキルチオとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルチオ、1-フェニルエチルチオ、2-フェニルエチルチオ、3-フェニルプロピルチオ、4-フェニルブチルチオ等を示す。

25 R^3 、 R^4 におけるアルコキシカルボニルとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、第2級ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等を示す。

R^3 、 R^4 におけるアルキルカルバモイルとは、炭素数1～4個のアルキルでモノまたはジ置換されたカルバモイルであって、メチルカルバモイル、ジメチルカルバ

モイル、エチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ジプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル等を示す。

R^5 におけるアルコキシとは R 、 R' 、 R^1 におけるアルコキシと同義である。

- 5 R^5 におけるアルコキシカルボニルオキシとは、アルコキシ部に炭素数1～6個の直鎖状もしくは分枝鎖状のアルコキシを有するものであって、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ、イソブトキシカルボニルオキシ、第2級ブトキシカルボニルオキシ、第3級ブトキシカルボニルオキシ、ペンチルオキシカルボニルオキシ、ヘキシルオキシカルボニルオキシ等を示す。

- 10 R^5 におけるアルカノイルオキシとは、アルカノイル部に炭素数2～6個のアルカノイルを有するものであって、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ピバロイルオキシ等を示す。

- 15 R^5 におけるアラルキルオキシカルボニルオキシとは、そのアルキル部に炭素数1～4個のアルキルを有するアラルキルを有するものであって、ベンジルオキシカルボニルオキシ、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、3-フェニルプロピルオキシカルボニルオキシ、4-フェニルブチルオキシカルボニルオキシ等を示す。

- 20 R^6 におけるアルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義である。また、 R^8 、 R^9 におけるアルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義であり、 R^8 、 R^9 におけるアラルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアラルキルと同義である。

R^7 におけるアルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアルキルと同義であり、 R^7 におけるアラルキルは R 、 R' 、 R^1 におけるアラルキルと同義である。

- 25 R^6 と R^7 が結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基とは、イミダゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、オキサゾール-2-イル、イミダゾリン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-イル、3, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル、1, 3-オキサゾリン-2-イル、1, 3-チアゾ

リン-2-イルまたはハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、ニトロ、アミノ、フェニル、アラルキル等の置換基を有していてもよいベンゾイミダゾール-2-イル、ベンゾチアゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル等が挙げられる。ここで、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、アラルキルとはR、R'、R¹において示したものと同義である。

また、上記の置換基を有していてもよい窒素原子における置換基としては、アルキル、アラルキル、ハロアルキル等が挙げられる。ここで、アルキル、アラルキル、ハロアルキルとはR、R'、R¹において示したものと同義である。

R¹⁰、R¹¹におけるヒドロキシアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに1~3個のヒドロキシが置換したものであり、たとえばヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル等が挙げられる。

R¹⁰、R¹¹におけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義であり、R¹⁰、R¹¹におけるハロアルキル、アルコキシカルボニルはR、R'、R¹において示したものと同義であり、R¹⁰、R¹¹におけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

R¹⁰、R¹¹が結合して形成するシクロアルキルもR、R'、R¹におけるシクロアルキルと同義である。

LにおけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

Lにおけるアミノアルキルとは、炭素数1~6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにアミノが置換したものであり、たとえばアミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル等が挙げられる。

Lにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとは、炭素数1~4個のアルキルでモノまたはジ置換されたアミノアルキルであって、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジブチルアミノメチル、2-

ジメチルアミノエチル、2-ジエチルアミノエチル等を示す。

Lにおけるカルバモイルアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにカルバモイルが置換したものであり、たとえばカルバモイルメチル、2-カルバモイルエチル、1-カルバモイルエチル、3-カルバモイルプロピル、4-カルバモイルブチル、5-カルバモイルペンチル、6-カルバモイルヘキシル等が挙げられる。

Lにおけるフタルイミドアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルにフタルイミドが置換したものであり、たとえばフタルイミドメチル、2-フタルイミドエチル、1-フタルイミドエチル、3-フタルイミドプロピル、4-フタルイミドブチル、5-フタルイミドペンチル、6-フタルイミドヘキシル等が挙げられる。

BにおけるアルキルはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

BにおけるアルコキシはR、R'、R¹におけるアルコキシと同義である。

BにおけるアラルキルはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

BにおけるアラルキルオキシはR³、R⁴におけるアラルキルオキシと同義である。

BにおけるアミノアルキルはLにおけるアミノアルキルと同義である。

BにおけるヒドロキシアアルキルはR¹⁰、R¹¹におけるヒドロキシアアルキルと同義である。

Bにおけるアルカノイルオキシアアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数2～6個のアルカノイル部を有するアルカノイルオキシが置換したものであって、たとえばアセチルオキシメチル、プロピオニルオキシメチル、ブチリルオキシメチル、バレリルオキシメチル、ピバロイルオキシメチル、アセチルオキシエチル、プロピオニルオキシエチル、ブチリルオキシエチル、バレリルオキシエチル、ピバロイルオキシエチル等が挙げられる。

Bにおけるアルコキシカルボニルアルキルとは、炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキルに炭素数1～6個のアルコキシ部を有するアルコキシカルボニルが置換したものであって、たとえばメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボ

ニルメチル、プロポキシカルボニルメチル、イソプロポキシカルボニルメチル、ブ
トキシカルボニルメチル、イソブトキシカルボニルメチル、第2級ブトキシカルボ
ニルメチル、第3級ブトキシカルボニルメチル、ペンチルオキシカルボニルメチル、
ヘキシルオキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボ
5 ルエチル、プロポキシカルボニルエチル、イソプロポキシカルボニルエチル、ブ
トキシカルボニルエチル、イソブトキシカルボニルエチル、第2級ブトキシカルボ
ニルエチル、第3級ブトキシカルボニルエチル、ペンチルオキシカルボニルエチル、
ヘキシルオキシカルボニルエチル等が挙げられる。

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 におけるハロゲンはR、R'、R¹におけるハロゲンと同義である。
10 Q^1 、 Q^2 におけるアラルキルオキシはR³、R⁴におけるアラルキルオキシと同義
である。

Q^3 におけるアルコキシはR、R'、R¹におけるアルコキシと同義である。

W, X, Yにおけるアルキレンとは炭素数1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアル
キレンであって、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチ
15 レン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等を示す。

Yにおけるアルケニレンとは炭素数2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニ
レンであって、ビニレン、プロベニレン、ブテニレン、ペンテニレン等を示す。

R^bにおけるアルキルとはR、R'、R¹におけるアルキルと同義である。

R^bにおけるアラルキルとはR、R'、R¹におけるアラルキルと同義である。

20 R^bにおけるアミノアルキルとはLにおけるアミノアルキルと同義である。

R^bにおけるモノ・ジアルキルアミノアルキルとはLにおけるモノ・ジアルキル
アミノアルキルと同義である。

R^cにおける含窒素複素環とは、単環の場合、ピリジン、ピリミジン、ピリダジ
ン、トリアジン、ピラゾール、トリアゾールを示し、縮合環の場合、ビロロピリジ
25 ン(1H-ビロロ〔2, 3-b〕ピリジン、1H-ビロロ〔3, 2-b〕ピリジン、
1H-ビロロ〔3, 4-b〕ピリジン等)、ピラゾロピリジン(1H-ピラゾロ
〔3, 4-b〕ピリジン、1H-ピラゾロ〔4, 3-b〕ピリジン等)、イミダゾ

ピリジン (1H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン等)、ピロロピリミジン (1H-
 -ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、1H-ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン、1
 H-ピロロ〔3, 4-d〕ピリミジン等)、ピラゾロピリミジン (1H-ピラゾロ
 〔3, 4-d〕ピリミジン、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン、1H-ピラゾロ
 5 〔4, 3-d〕ピリミジン等)、イミダゾピリミジン (イミダゾ〔1, 2-a〕ピ
 リミジン、1H-イミダゾ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、ピロロトリアジン (ピ
 ロロ〔1, 2-a〕-1, 3, 5-トリアジン、ピロロ〔2, 1-f〕-1, 2,
 4-トリアジン等)、ピラゾロトリアジン (ピラゾロ〔1, 5-a〕-1, 3, 5
 -トリアジン等)、トリアゾロピリジン (1H-1, 2, 3-トリアゾロ〔4, 5
 10 -b〕ピリジン等)、トリアゾロピリミジン (1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-
 a〕ピリミジン、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリミジン、1H-1,
 2, 3-トリアゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン等)、シンノリン、キナゾリン、キ
 ノリン、ピリドピリダジン (ピリド〔2, 3-c〕ピリダジン等)、ピリドピラジ
 ン (ピリド〔2, 3-b〕ピラジン等)、ピリドピリミジン (ピリド〔2, 3-
 15 d〕ピリミジン、ピリド〔3, 2-d〕ピリミジン等)、ピリミドピリミジン (ピ
 リミド〔4, 5-d〕ピリミジン、ピリミド〔5, 4-d〕ピリミジン等)、ピラ
 ジノピリミジン (ピラジノ〔2, 3-d〕ピリミジン等)、ナフチリジン (1, 8
 -ナフチリジン等)、テトラゾロピリミジン (テトラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジ
 ン等)、チエノピリジン (チエノ〔2, 3-b〕ピリジン等)、チエノピリミジン
 20 (チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン等)、チアゾロピリジン (チアゾロ〔4, 5-
 b〕ピリジン、チアゾロ〔5, 4-b〕ピリジン等)、チアゾロピリミジン (チア
 ザロ〔4, 5-d〕ピリミジン、チアゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、オキサ
 ザロピリジン (オキサゾロ〔4, 5-b〕ピリジン、オキサゾロ〔5, 4-b〕ピ
 リジン等)、オキサゾロピリミジン (オキサゾロ〔4, 5-d〕ピリミジン、オキ
 25 サゾロ〔5, 4-d〕ピリミジン等)、フロピリジン (フロ〔2, 3-b〕ピリジ
 ン、フロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、フロピリミジン (フロ〔2, 3-d〕ピリミ
 ジン、フロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリジン (2,

3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン、2, 3-ジヒドロ-1H-
 ピロロ〔3, 2-b〕ピリジン等)、2, 3-ジヒドロピロロピリミジン(2, 3-
 ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン、2, 3-ジヒドロ-1H-
 ピロロ〔3, 2-d〕ピリミジン等)、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド〔2,
 5 3-d〕ピリミジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 8-ナフチリジン、5,
 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン等があげられ、これらの環が水素添加されてい
 る芳香族環を形成する場合、環中の炭素原子がカルボニルでもよく、たとえば2,
 3-ジヒドロ-2-オキソピロロピリジン、2, 3-ジヒドロ-2, 3-ジオキソ
 ピロロピリジン、7, 8-ジヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン、5, 6,
 10 7, 8-テトラヒドロ-7-オキソ-1, 8-ナフチリジン等も含まれる。

また、これらの環はハロゲン、アルキル、アルコキシ、アラルキル、ハロアルキ
 ル、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、シアノ、ホルミル、アシル、アミノアルキ
 ル、モノまたはジアルキルアミノアルキル、アジド、カルボキシ、アルコキシカル
 15 ボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイル、アルコキシアルキル(メトキシメ
 チル、メトキシエチル、メトキシプロピル、エトキシメチル、エトキシエチル、エ
 トキシプロピル等)、置換基を有していてもよいヒドラジノ等の置換基によって置
 換されていてもよい。

ここで、置換基を有していてもよいヒドラジノの置換基としては、アルキル、ア
 ラルキル、ニトロ、シアノ等があげられるが、アルキル、アラルキルはR、R'、
 20 R¹におけるアルキル、アラルキルと同義であり、たとえばメチルヒドラジノ、エチ
 ルヒドラジノ、ベンジルヒドラジノ等が例示される。

一般式(I)で示される化合物として、具体的には次の化合物を挙げることがで
 きる。

- (1) 4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン
- 25 (2) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリ
 ジン
- (3) 1-ベンゾイル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

- (4) 1-プロピル-4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (5) [3-(2-(2-チエニルメチル) フェノキシ) -2-ヒドロキシプロピル] -4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (6) 4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- 5 (7) 1-ベンジル-4-(4-ビリジルカルバモイル) -1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン
- (8) 3-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (9) 1-ベンジル-3-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (10) 1-(2-(4-ベンジルオキシフェノキシ) エチル) -4-(N-(2-ビリジル) -N-ベンジルカルバモイル) ピリジン
- 10 (11) 1-ホルミル-4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (12) 4-(3-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (13) 1-イソプロピル-4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (14) 1-メチル-4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- 15 (15) 1-ヘキシル-4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (16) 1-ベンジル-4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (17) 1-(2-フェニルエチル) -4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (18) 1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル) -4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- 20 (19) 1-(2-(4-メトキシフェニル) エチル) -4-(2-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (20) 1-(2-(4-クロロフェニル) エチル) -4-(4-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- 25 (21) 1-ジフェニルメチル-4-(2-ビリジルカルバモイル) ピペリジン
- (22) 1-[2-(4-(5-メチル-3-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロピリダジン-6-イル) フェニル) エチル] -4-(2-ビリジルカルバモイル)

ル) ピペリジン

(23) 1-(4-(4,5-ジヒドロ-2-フリル)フェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(24) 1-(2-ニトロフェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリ

5 ジン

(25) 1-(2-アミノフェニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(26) 1-ニコチノイル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(27) 1-イソニコチノイル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

10 (28) 1-(3,4,5-トリメトキシベンゾイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(29) 1-アセチル-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(30) 1-(3-(4-フルオロベンゾイル)プロピル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

15 (31) 1-(3-(4-フルオロベンゾイル)プロピル)-4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(32) 1-(1-(4-ヒドロキシベンゾイル)エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

20 (33) 1-(1-(4-ベンジルオキシベンゾイル)エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(34) 1-(2-(4-ヒドロキシフェノキシ)エチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(35) 1-(4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

25 (36) 1-(1-メチル-2-(4-ヒドロキシフェニル)-2-ヒドロキシエチル)-4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

(37) 1-シンナミル-4-(2-ピリジルカルバモイル)ピペリジン

- (38) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (39) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(3-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 5 (40) 1-(2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロピル)-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (41) 1-(2-フェニルエチル)-4-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル] ピペリジン
- (42) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 10 (43) 1-(3-クロロフェニル)カルバモイル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (44) 1-[N-(2-ピリジル)-N-(2-(N, N-ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル] ピペリジン
- 15 (45) 1-メチル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン
- (46) 1-ニコチノイル-3-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (47) 1-[2-(4-フルオロベンゾイル)エチル]-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 20 (48) 1-(6-クロロ-2-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-カルボニル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (49) 1-(4-ニトロベンジル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (50) 1-ヘキシル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- 25 (51) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン
- (52) 4-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピペリジン

(53) 1-(2-クロロニコチノイル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピ
ベリジン

(54) 3-(2-クロロ-4-ピリジルカルバモイル) ピベリジン

(55) 1-(4-フタルイミドブチル)-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピ

5 ベリジン

(56) 1-(3,5-ジ第3級ブチル-4-ヒドロキシシンナモイル)-4-
(4-ピリジルカルバモイル) ピベリジン

(57) 1-カルバモイルメチル-4-(4-ピリジルカルバモイル) ピベリジン

(58) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバ

10 モイル) ピベリジン

(59) 4-(5-ニトロ-2-ピリジルカルバモイル) ピベリジン

(60) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(4-ピリジ
ルカルバモイル) シクロヘキサン

(61) トランス-4-アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロ

15 ヘキサン

(62) トランス-4-ホルムアミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)
シクロヘキサン

(63) トランス-4-ジメチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイ
ル) シクロヘキサン

20 (64) N-ベンジリデン-トランス-4-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキ
シルメチルアミン

(65) トランス-4-ベンジルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイ
ル) シクロヘキサン

(66) トランス-4-イソプロピルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモ
25 イル) シクロヘキサン

(67) トランス-4-ニコチノイルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモ
イル) シクロヘキサン

(68) トランス-4-シクロヘキシルアミノメチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(69) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミド-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

5 (70) トランス-4-アミノ-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(71) トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

10 (72) トランス-4-アミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(73) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-シクロヘキサンカルボン酸

(74) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

15 (75) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(76) (+)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

20 (77) (-)-トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(78) (-)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(79) (+)-トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

25 (80) (+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカルバモイル)シクロヘキサン

(81) (-)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ビリジルカル

バモイル) シクロヘキサン

(82) トランス-4-(4-クロロベンゾイル) アミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

5 (83) トランス-4-アミノメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(84) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(2-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(85) トランス-4-メチルアミノメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

10 (86) トランス-4-(N-ベンジル-N-メチルアミノ) メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(87) トランス-4-アミノメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

15 (88) トランス-4-アミノメチル-1-[(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)カルバモイル] シクロヘキサン

(89) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(90) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-[(3-ベンジルオキシ-2-ピリジル)カルバモイル] シクロヘキサン

20 (91) トランス-4-フタルイミドメチル-1-(4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(92) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

25 (93) トランス-4-アミノメチル-1-(3-メチル-4-ピリジルカルバモイル) シクロヘキサン

(94) 4-(トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチルシクロヘキシルカルボニル) アミノ-2, 6-ジメチルピリジン-N-オキシド

- (95) 4-(トランス-4-アミノメチルシクロヘキシルカルボニル)アミノ-2,6-ジメチルピリジン-N-オキシド
- (96) トランス-4-アミノメチル-1-(2-メチル-4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 5 (97) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミドエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (98) トランス-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (99) トランス-4-(2-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 10 (100) トランス-4-(2-アミノ-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (101) トランス-4-(1-アミノプロピル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 15 (102) トランス-4-アミノメチル-トランス-1-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (103) トランス-4-ベンジルアミノメチル-シス-2-メチル-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (104) トランス-4-(1-ベンジルオキシカルボキサミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 20 (105) トランス-4-ベンジルオキシカルボキサミドメチル-1-(N-メチル-4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- (106) トランス-4-(1-アセタミド-1-メチルエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン
- 25 (107) トランス-N-(6-アミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (108) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-

4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(109) (+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(110) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(111) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(112) (+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

10 (113) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(114) (+)-トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

15 (115) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(116) (+)-トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(117) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

20 (118) トランス-N-(4-ピリミジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(119) トランス-N-(3-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

25 (120) トランス-N-(7H-イミダゾ[4,5-d]ピリミジン-6-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(121) トランス-N-(3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- (1 2 2) トランス-N-(1-ベンジル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 2 3) トランス-N-(1H-5-ピラゾリル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 5 (1 2 4) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 2 5) トランス-N-(4-ピリダジニル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 2 6) トランス-N-(7H-ピロロ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 10 (1 2 7) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 2 8) トランス-N-(チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 15 (1 2 9) トランス-N-(5-メチル-1, 2, 4-トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 3 0) トランス-N-(3-シアノ-5-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリミジン-7-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 3 1) トランス-N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- 20 (1 3 2) トランス-N-(2-(1-ピロリジニル)-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- (1 3 3) トランス-N-(2, 6-ジアミノ-4-ピリミジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド
- 25 (1 3 4) (+)-トランス-N-(7-メチル-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド
- (1 3 5) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリ

ジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(136) (+)-トランス-N-(1-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(137) トランス-N-ベンジル-N-(2-ベンジルアミノ-4-ピリジル)

5 -4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(138) トランス-N-(2-アジド-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(139) トランス-N-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

10 (140) トランス-N-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(141-1) トランス-N-(2-カルボキシ-4-ピリジル)-4-アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

15 (141-2) (R)-(+)-トランス-N-(3-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(142) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

20 (143) トランス-N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(144) トランス-N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

25 (145) トランス-N-(1-メチルピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(グアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(146) トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(147) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(148) トランス-N-(2-アミノ-4-ピリジル)-4-グアニジノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

- 5 (149) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチル-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2-イミダゾリン-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(150) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-ベンジルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

- 10 (151) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-フェニルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(152) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-プロピルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

- 15 (153) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(3-オクチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

(154) トランス-N-(1-ベンジルオキシメチルピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(2-ベンジル-3-エチルグアニジノメチル)シクロヘキサンカルボキサミド

- 20 (155) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(イミダゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(156) トランス-N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル)-4-(チアゾール-2-イル)アミノメチルシクロヘキサンカルボキサミド

(157) (R)-(+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド

- 25 (158) N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノ-1-メチルエチル)ベンズアミド

(159) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ベンジルオキシベンズ

アミド

- (160) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-エトキシベンズアミド
- (161) (R)-(−)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-ニトロベンズアミド
- 5 (162) (R)-(−)-N-(4-ピリジル)-3-アミノ-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド
- (163) (R)-(+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-クロロベンズアミド
- (164) N-(4-ピリジル)-3-アミノメチルベンズアミド
- 10 (165) (R)-(+) -N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド
- (166) (R)-(+) -N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド
- (167) N-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-4-グアニジノメチルベンズアミド
- 15 (168) N-(4-ピリジル)-4-グアニジノメチルベンズアミド
- (169) (R)-(+) -N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)-3-フルオロベンズアミド
- (170) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチルベンズアミド
- 20 (171) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-2-ヒドロキシベンズアミド
- (172) N-(4-ピリジル)-4-(2-アミノエチル)ベンズアミド
- (173) N-(4-ピリジル)-4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミド
- (174) N-(4-ピリジル)-3-アミノ-4-アミノメチルベンズアミド
- 25 (175) (S)-(−)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド
- (176) (S)-(−)-N-(4-ピリジル)-2-(1-アミノエチル)ベ

ンズアミド

(177) (R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) -
2 - クロロベンズアミド

(178) (R) - (+) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
5 ル) - 4 - (1 - (3 - プロピルグアニジノ) エチル) ベンズアミド

(179) (R) - (-) - N - (1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イ
ル) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3 - アジドベンズアミド

(180) (R) - (+) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) -
2 - ニトロベンズアミド

10 (181) (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) -
3 - エトキシベンズアミド

(182) (R) - (+) - N - (3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリ
ジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) ベンズアミド

(183) (R) - (+) - N - (3 - ヨード - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリ
15 ジン - 4 - イル) - 4 - (1 - アミノエチル) - 3 - アジドベンズアミド

(184) (R) - (-) - N - (4 - ピリジル) - 4 - (1 - アミノエチル) -
3 - ヒドロキシベンズアミド

(185) N - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - グア
ニジノメチル - 3 - ニトロベンズアミド

20 (186) (R) - N - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) -
4 - (1 - グアニジノエチル) - 3 - ニトロベンズアミド

(187) (R) - N - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) -
4 - (1 - アミノエチル) - 2 - ニトロベンズアミド

(188) N - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - グア
25 ニジノベンズアミド

(189) (R) - N - (1 H - ピラゾロ [3, 4 - b] ピリジン - 4 - イル) -
4 - (1 - アミノエチル) - 3 - ニトロベンズアミド

- (190) (R) -N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-(1-グアニジノエチル) ベンズアミド
- (191) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-(1-アミノ-2-ヒドロキシエチル) ベンズアミド
- 5 (192) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-アミノメチル-3-ニトロベンズアミド
- (193) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- (194) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- 10 (195) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -1-アミノアセチル-4-ピベリジンカルボキサミド
- (196) N-(1-メトキシメチル-1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- 15 (197) N-(2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- (198) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -1-(2-フェニルエチル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- (199) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -1-アミジ
- 20 ノ-4-ピベリジンカルボキサミド
- (200) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -1-(3-フェニルプロピル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- (201) N-(1H-ピロロ〔2, 3-b〕ピリジン-4-イル) -1-ベンジル-4-ピベリジンカルボキサミド
- 25 (202) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -1-(2-フェニルエチル) -4-ピベリジンカルボキサミド
- (203) N-(1H-ピラゾロ〔3, 4-b〕ピリジン-4-イル) -1-(3

ーフェニルプロピル)－4－ピペリジンカルボキサミド

好ましくは、化合物(80)、(109)、(110)、(112)、(115)、(142)、(143)、(144)、(145)、(153)、(157)、(163)、(165)、(166)および(179)が挙げられる。

- 5 また、本発明のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物として使用される化合物は製薬上許容される酸付加塩でも良く、その酸とは塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、メタンスルホン酸、フマル酸、マレイン酸、マンデル酸、クエン酸、酒石酸、サリチル酸等の有機酸が挙げられる。また、カルボキシ基を有する化合物は、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属との塩、
- 10 リジン等のアミノ酸との塩とすることもできる。さらに、それらの1水和物、2水和物、1/2水和物、1/3水和物、1/4水和物、2/3水和物、3/2水和物等も本発明に含まれる。

- 一般式(I)で示される化合物は、特開昭62-89679号、特開平3-218356号、特開平5-194401号、特開平6-41080号、WO95/2
- 15 8387号およびWO98/06433号等に記載されている方法により合成することができる。

- 上記のR h oキナーゼ阻害活性を有する化合物に光学異性体、そのラセミ体またはシーストランス異性体が存在する場合には、本発明においてこれらすべてを使用することができ、これらの異性体は常法により単離するか、各異性体原料を用いる
- 20 ことによって製造することができる。

- R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物、就中一般式(I)により表される化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩は、ヒトをはじめウシ、ウマ、イヌ、マウス、ラット等の哺乳動物に対し間質性肺炎・肺線維症の予防・治療効果を有し、従って、種々の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬として
- 25 使用される。

本発明の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬は、一般的な医薬製剤として調製され、経口または非経口的に投与される。

たとえば、上記R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を製剤上許容しうる担体（賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤、希釈剤、溶解補助剤等）と混合して得られる医薬組成物または錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、トローチ剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、坐剤、
5 吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、眼軟膏等の製剤として経口または非経口に適した形態で処方される。

固体製剤とする場合は、添加剤、たとえば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、D－マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トランガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、
10 コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、リン酸カルシウム、ソルビトール、グリシン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、グリセリン、ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が用いられる。さらに、錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、たとえば糖衣錠、腸溶性
15 コーティング錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

半固体製剤とする場合は、動植物性油脂（オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油等）、鉱物性油脂（ワセリン、白色ワセリン、固形パラフィン等）、ロウ類（ホホバ油、カルナバロウ、ミツロウ等）、部分合成もしくは全合成グリセリン脂肪酸
20 エステル（ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸等）等が用いられる。

これらの市販品の例としては、ウイテプゾール（ダイナミッドノーベル社製）、ファーマゾール（日本油脂社製）等が挙げられる。

液体製剤とする場合は、添加剤、たとえば塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセリン、オリーブ油、プロピレングリコール、エチルアルコール等が
25 挙げられる。特に注射剤とする場合は、無菌の水溶液、たとえば生理食塩水、等張液、油性液、たとえばゴマ油、大豆油が用いられる。また、必要により適当な懸濁化剤、たとえばカルボキシメチルセルロースナトリウム、非イオン性界面活性剤、

溶解補助剤、たとえば安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等を併用してもよい。さらに、点眼剤とする場合は水性液剤または水溶液が用いられ、特に、無菌の注射用水溶液があげられる。この点眼用液剤には緩衝剤（刺激軽減のためホウ酸塩緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、炭酸塩緩衝剤等が好ましい）、等張化剤、溶解補助剤、保存剤、
5 粘稠剤、キレート剤、pH調整剤（pHは通常約6～8.5に調整することが好ましい）、芳香剤のような各種添加剤を適宜添加してもよい。

これらの製剤における有効成分であるRhoキナーゼ阻害活性を有する化合物の量は製剤の0.1～100重量%であり、適当には1～50重量%である。投与量は患者の症状、体重、年齢等により変わりうるが、通常経口投与の場合、成人一日
10 当たり1～500mg程度であり、これを一回または数回に分けて投与するのが好ましい。

実施例

以下、本発明を製剤処方例および薬理作用を挙げてさらに具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

15 以下、本発明の医薬の製剤の調製方法を製剤処方例により説明する。

製剤処方例1：錠剤

	本発明化合物	10.0mg
	乳糖	50.0mg
	トウモロコシデンプン	20.0mg
20	結晶セルロース	29.7mg
	ポリビニルピロリドンK30	5.0mg
	タルク	5.0mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.3mg
		120.0mg

25 本発明化合物、乳糖、トウモロコシデンプンおよび結晶セルロースを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリ

ン酸マグネシウムを混合し、直径7 mmの杵を用いて、1錠120 mgの錠剤を製した。

製剤処方例2：カプセル剤

	本発明化合物	10.0 mg
5	乳糖	70.0 mg
	トウモロコシデンプン	35.0 mg
	ポリビニルピロリドンK30	2.0 mg
	タルク	2.7 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.3 mg</u>
10		120.0 mg

本発明化合物、乳糖およびトウモロコシデンプンを混合し、ポリビニルピロリドンK30糊液を用いて練合し、20メッシュの篩を通して造粒した。50℃で2時間乾燥した後、24メッシュの篩を通し、タルクおよびステアリン酸マグネシウムを混合し、硬カプセル（4号）に充填し、120 mgのカプセル剤を製した。

15 以下、本発明の医薬の薬理作用を実験例により説明する。

なお、以下の実験例には、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物である（+）-トランス-4-（1-アミノエチル）-1-（4-ピリジルカルバモイル）シクロヘキサン 2HCl・1H₂O（以下、Y-27632と称する）を用いた。Y-27632は各実験において所定の濃度となるよう生理食塩水に溶解・希釈して用いた。

実験例1：ブレオマイシン誘発間質性肺炎（肺線維症）モデルにおけるROCK-II遺伝子の発現

（方法）

6週齢（約15 g）の雌のC57BL/6マウスを一群4匹（n=4）とし、これに、ブレオマイシンを隔日に5回腹腔内投与して（合計投与量：200 mg/kg）、ブレオマイシン誘発間質性肺炎（肺線維症）モデルを作製した。

ブレオマイシン投与開始後7、14、21、40日目の肺におけるROCK-II

遺伝子の発現量を、ブレオマイシンを投与しない動物とともに測定した。ROCK-II 遺伝子の発現量はreal time Quantitative RT-PCR法を用い測定した。プライマーとしては以下の配列を用いた [forward: CATGGTGCA TTGCGACACA (配列表配列番号1)、reverse: TCGCCC
5 ATAGTAACATCACCT (配列表配列番号2)]。ROCK-II 遺伝子の発現量は、GAPDH (Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) 遺伝子の発現量を基準として (Rock-II mRNA) / (GAPDH mRNA) として相対的に表した。結果は平均±SEM (n=4) で示した。検定は (Satical analysis was performed One-way ANOVA test followed by Fisher's least significance test) で行なった

10 (結果)

ROCK-II 遺伝子の発現量は、ブレオマイシン投与群では、ブレオマイシン非投与群と比較して7日目および21日目で有意に高値であった (図1)。特に21日目ではブレオマイシン非投与群と比較して約9倍に上昇した。

実験例2：ブレオマイシン誘発間質性肺炎 (肺線維症) モデルにおける効果

15 実験例1で調製したブレオマイシン誘発間質性肺炎 (肺線維症) モデルを用いて本発明の誘発間質性肺炎 (肺線維症) に対する効果を調べた。

(方法)

Y-27632は、ブレオマイシン投与開始初日 (0回目) から8日目 (5回目) までは、ブレオマイシン投与の直前に腹腔内投与し、以降40日目までは単
20 で隔日投与した。40日目に肺の線維化の程度をヒドロキシプロリン含量および組織染色により検討した。ヒドロキシプロリン含量は Tran らの報告 (Tran ら、J. Clin. Invest., 99: 608-617, 1997) に沿って測定した。また、組織染色における線維化の程度は Aschcroft スコア (Aschcroft ら、J. Clin. Pathol., 41:467-70, 1988) により評価した。

25 (結果)

1. ヒドロキシプロリン含量

Y-27632はブレオマイシン投与によるヒドロキシプロリン含量の上昇を用

量依存的に抑制した（表 1）。なお、抑制率はブレオマイシン単独投与群を 0 % 抑制、また生理食塩水投与群を 100 % 抑制として算出した。

表 1

	抑制率 (%)
ブレオマイシン + Y-27632 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	53.8
+ Y-27632 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	38.6
+ Y-27632 (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	30.0
+ Y-27632 (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	28.2
+ Y-27632 (0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	-10.6
Y-27632 単独 (1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	92.1

5 2. 組織染色法による肺線維化の程度の測定

Y-27632 はブレオマイシン投与による Aschcroft スコアの上昇を 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量で抑制した（表 2）。表中、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ を示す。

表 2

	Aschcroft スコア (平均±標準誤差)
ブレオマイシン単独	3.54±0.43
ブレオマイシン + Y-27632 (0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	2.79±0.26
+ Y-27632 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	1.85±0.26**
+ Y-27632 (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	1.98±0.41*
Y-27632 単独 (1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$)	1.33±0.21
生理食塩水投与群	1.12±0.32

10

実験例 3 : ブレオマイシン誘発間質性肺炎（肺線維症）モデルにおける気管支肺胞洗浄液（BALF）中の炎症細胞数に及ぼす作用

（方法）

実験例 1 と同様にブレオマイシンを投与した肺線維症モデルを用い、BALF 中に見出される各種炎症細胞数に及ぼす Y-27632 の作用を検討した。

Y-27632 の投与量は $100 \mu\text{g/kg}$ とし、実験例 2 と同様に隔日投与した。ブレオマイシン投与開始から 7 日目、14 日目、21 日目および 40 日目に BALF を回収し、総細胞数、マクロファージ数、リンパ球数および好中球数を測定した ($n=5$)。総細胞数はヘモサイトメーターにより測定した。各種細胞は BALF よりサイトスピン (Auto Smer CF-12D, Chiyoda seisakusho, Tokyo, Japan) により塗抹標本を作成し、May-Gruenwald 染色を行なった後、顕微鏡下に計測した。

(結果)

- 10 結果を図 2 に示す。□はブレオマイシンを投与し生理食塩水を隔日投与した群 (BLM 群) を、○はブレオマイシンを投与し Y-27632 を隔日投与した群 (Y-27632 群) を、△はブレオマイシンを投与せず生理食塩水を隔日投与した群 (Normal 群) をそれぞれ示す。結果は平均 \pm SEM ($n=5$) で示した。検定は (Satical analysis was performed One-way ANOVA test followed by Fisher's
- 15 least significance test) で行なった ($*p<0.05$; BLM 群 vs Y-27632 群) ($\$p<0.05$; BLM 群 vs Normal 群) ($+p<0.05$; Y-27632 群 vs Normal 群)

リンパ球数(c) は 3 群間で有意な差がなかった。Y-27632 群は BLM 群と比較して総細胞数(a)、マクロファージ数(b)および好中球数(d)のいずれにおいても有意に少なかった。

- 20 このことから、Y-27632 処理により BALF 中への炎症細胞の浸潤が抑制される事が判明した。

実験例 4：細胞走化性に及ぼす作用

(方法)

- 25 マウス肺胞マクロファージ由来細胞株 (MH-S 細胞)、線維芽細胞 (NIH 3T3 細胞) およびマウス好中球を用いた。マウス好中球はマウスにカゼインを腹腔内に投与し、6 時間後の腹水中より単離したものをを用いた。細胞走化性はボイデンチャンバー (chemotaxicell, KURABO, Japan) により測定した。使用するフィル

ターのポアサイズはMH-S細胞および好中球では5 μ m、NIH3T3細胞では8 μ mのものを用了。走化性因子としてMH-S細胞ではリボポリサッカライド (LPS, E.coli:B-4, Sigma, St Louis, MO, USA) を、好中球ではマウスインターロイキン-1ベータ (IL-1 β , Genzyme/techne, USA) を、NIH3T3細胞では血小板活性化因子 (PDGF-BB, UBI, Lake Placid, USA) をそれぞれ用いた。走化性因子は下層に加え、Y-27632は上層に様々な濃度で添加した。反応はMH-S細胞およびNIH3T3細胞の場合は37℃で120分間行ない、好中球の場合は37℃で90分間行なった。反応終了後、遊走細胞をGiemsa (Muto, CO., Ltd, Japan)で染色し、細胞数を計測した。数値は細胞数を平均 \pm SEMで示した。

10 (結果)

MH-S細胞において、Y-27632はLPS (1 μ g/ml) による遊走を濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀値は4.8 \pm 2.0 μ M (n=6)であった (図3(a))。好中球において、Y-27632はIL-1 β (5 ng/ml) による遊走を濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀値は8.4 \pm 2.1 μ M (n=6)であった (図3(b))。NIH3T3細胞においてY-27632はPDGF-BB (10 ng/ml) による遊走を濃度依存的に抑制し、そのIC₅₀値は1.6 \pm 0.5 μ M (n=6)であった (図3(c))。

産業上の利用分野

上記製剤処方例および実験例もしくはその他の薬理実験より、Rhoキナーゼ阻害活性を有する化合物は、間質性肺炎・肺線維症に対する予防・治療効果を示し、
20 間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬として有用である。

また、本発明で使用されたブレオマイシン誘発間質性肺炎 (肺線維症) のモデルにおけるROCK-II遺伝子の発現量は有意に高値であり、ROCK-II活性化が間質性肺炎および肺線維症発現に関与することが示唆された。

さらに、本発明のRhoキナーゼ阻害活性を有する化合物は、本発明で使用されたブレオマイシン誘発間質性肺炎 (肺線維症) モデルにおける気管支肺胞中への各種炎症細胞の浸潤を抑制すること、同時に、マクロファージ由来細胞、線維芽細胞、好中球の各細胞の遊走を抑制することが確認された。

本出願は、日本で出願された平成 11 年特許願第 8 1 0 7 2 号を基礎としており
それらの内容は本明細書に全て包含されるものである。

配列表フリーテキスト

5

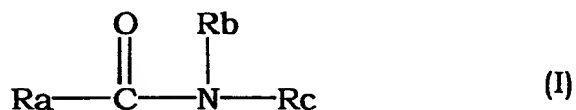
配列表配列番号 1 : シークエンシングプライマー (forward) として作用する
よう設計されたオリゴヌクレオチド

配列表配列番号 2 : シークエンシングプライマー (reverse) として作用する
よう設計されたオリゴヌクレオチド

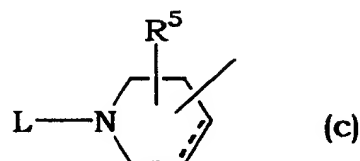
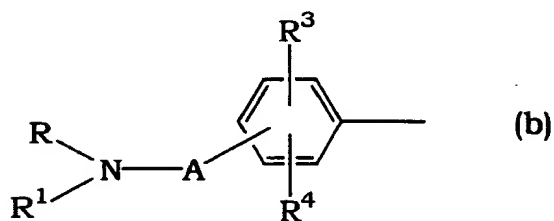
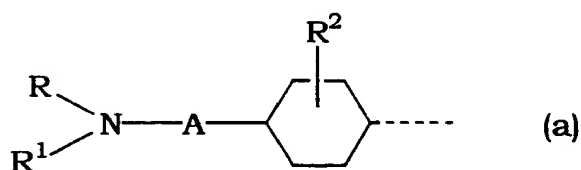
10

請求の範囲

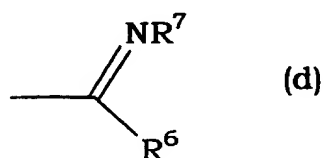
1. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物を含有してなる間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。
2. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I)



5 〔式中、R aは式



〔式 (a) および (b) 中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



- 10 (式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。))を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

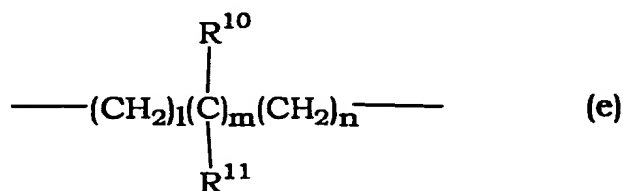
または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成

5 する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

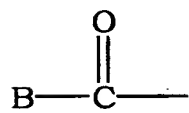
R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、
10 アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式

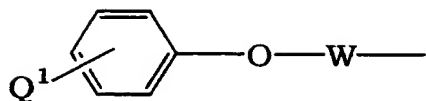


(式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれ
15 ぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

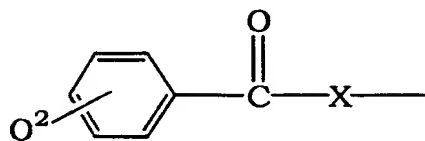
式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



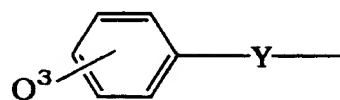
(f)



(g)



(h)



(i)

(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

10 Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

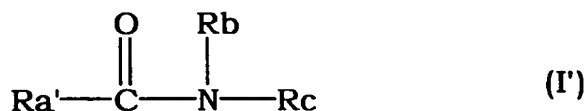
また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

15 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

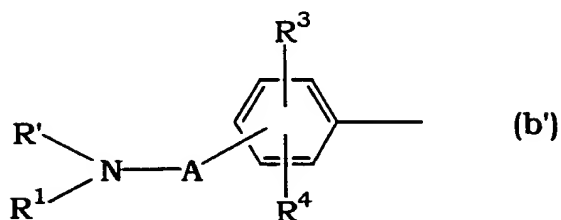
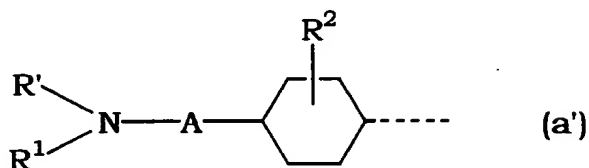
R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。)により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲1記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

3. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I')



〔式中、R a' は式



5 〔式中、R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

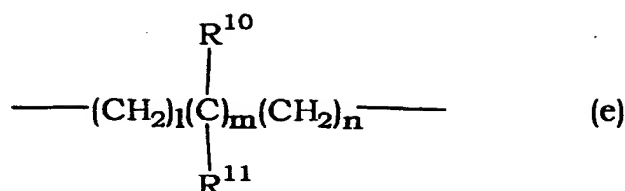
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

10 または、R' とR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

15 R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容され得る

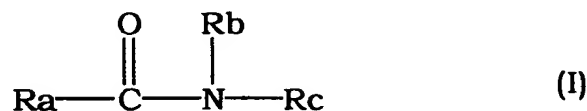
10 酸付加塩である請求の範囲1または2記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

4. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドからなる群より選択される化合物および/またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲1記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

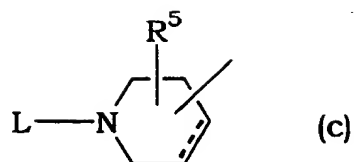
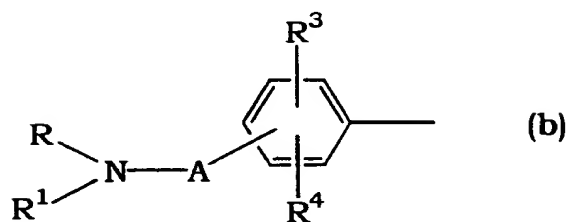
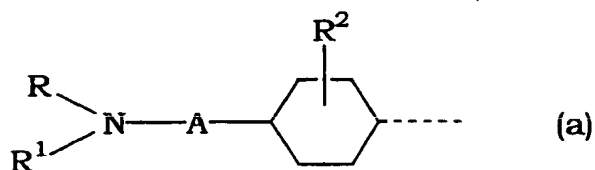
5. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび/またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲1記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬。

6. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物および製剤上許容される担体を含む間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

7. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が一般式 (I)

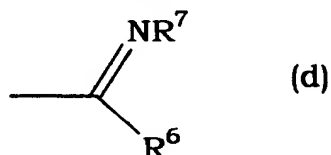


〔式中、R a は式



5

〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示すか、あるいは式



10 (式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶とR⁷は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

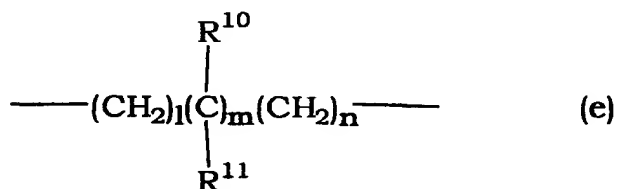
15 R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

- 5 R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

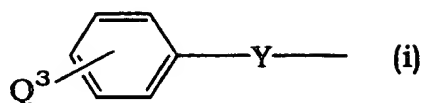
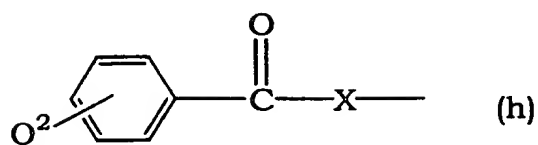
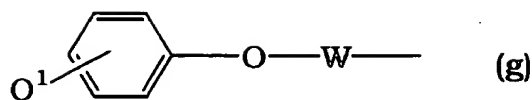
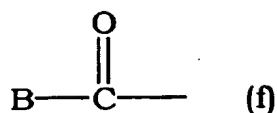
Aは式



10

(式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 15 式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルア

5 ミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

10 Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

15 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

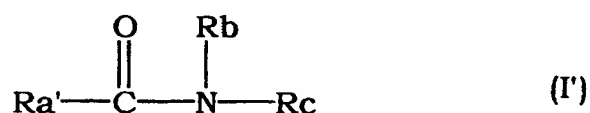
R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

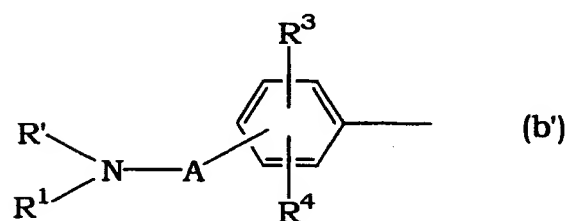
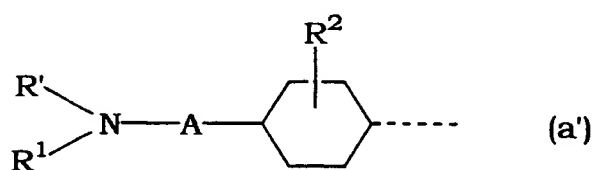
20 により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる

酸付加塩である請求の範囲 6 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

8. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I'))



5 〔式中、R a ' は式



〔式中、R ' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

R ¹ は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

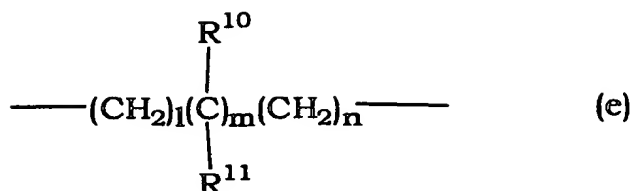
または、R ' と R ¹ は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R ² は水素またはアルキルを示す。

15 R ³、R ⁴ は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、

アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。1、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

10 により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である請求の範囲6または7記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

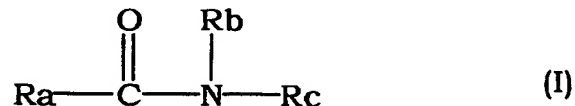
9. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドからなる群より選択される化合物および／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲6記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物。

10. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲6記載の間質性肺炎・肺線維

症の予防・治療用医薬組成物。

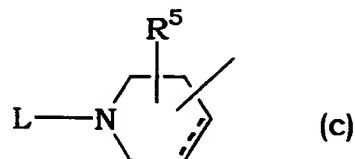
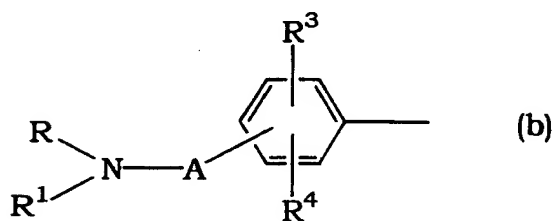
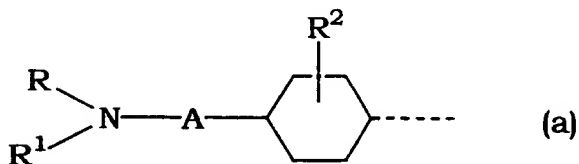
1 1. 有効量の R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物を患者に投与することを含む間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

1 2. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I)



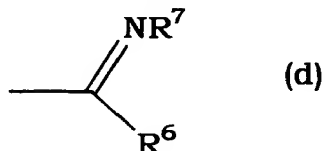
5

〔式中、R a は式



〔式 (a) および (b) 中、R は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを

10 示すか、あるいは式



(式中、R⁶ は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹ (ここで、R⁸、R⁹ は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。)) を示し、R⁷ は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶ と R⁷ は結合して環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい

窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。)を示す。

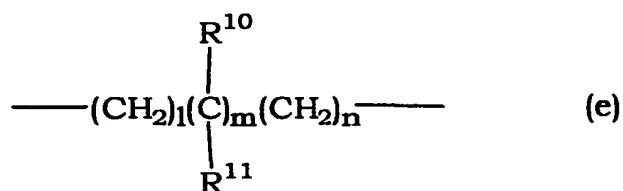
R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R²は水素またはアルキルを示す。

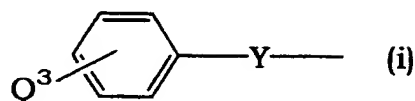
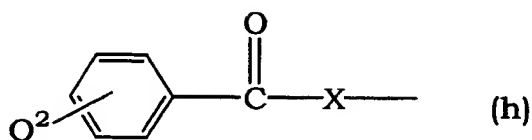
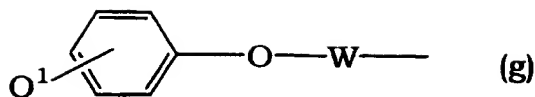
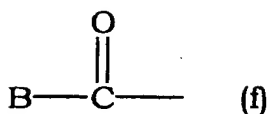
R³、R⁴は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



(式中、R¹⁰、R¹¹は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコシカルボニルを示す。または、R¹⁰とR¹¹は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。l、m、nはそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

10 Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

15 R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

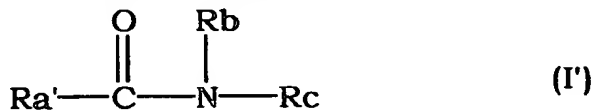
R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

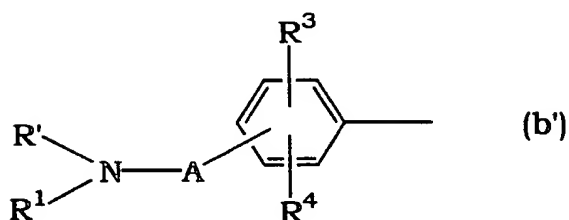
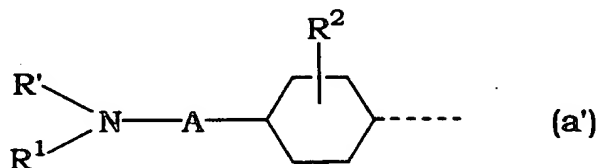
20 により表されるアミド化合物、その異性体および/またはその製薬上許容されうる

酸付加塩である請求の範囲 1 1 記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

1 3. R h o キナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I ')



〔式中、R a ' は式



〔式中、R ' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアル

5 キル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

R ¹ は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、R ' と R ¹ は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形

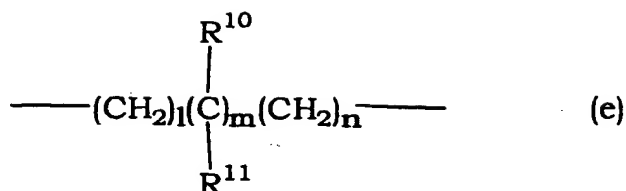
10 成する基を示す。

R ² は水素またはアルキルを示す。

R ³、R ⁴ は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、

15 アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

A は式



(式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

- 5 R^b は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R^c は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である請求の範囲11または12記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

10

14. R^h オキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドからなる群より選択される化合物および／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲11記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

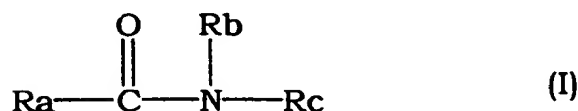
15

15. R^h オキナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲11記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療方法。

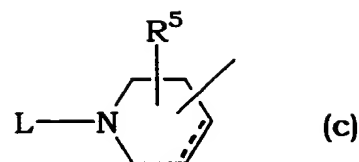
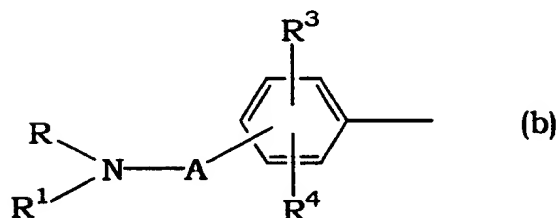
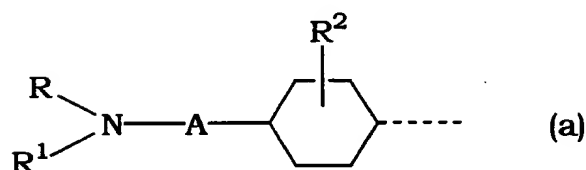
20

16. 間質性肺炎・肺線維症の予防・治療薬の製造の為の R^h オキナーゼ阻害活性を有する化合物の使用。

17. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式 (I)

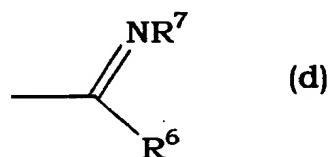


〔式中、R aは式



〔式 (a) および (b) 中、Rは水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを

5 示すか、あるいは式



〔式中、R⁶は水素、アルキルまたは式：-NR⁸R⁹（ここで、R⁸、R⁹は同一または異なって水素、アルキル、アラルキルまたはフェニルを示す。）を示し、R⁷は水素、アルキル、アラルキル、フェニル、ニトロまたはシアノを示す。または、R⁶

10 窒素原子を含有していてもよい複素環を形成する基を示す。）を示す。

R¹は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

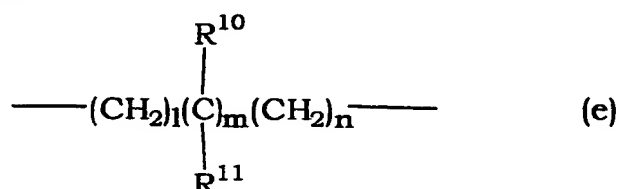
または、RとR¹は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成

する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

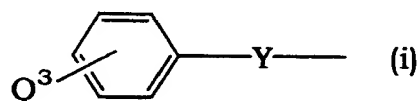
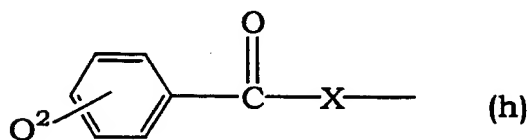
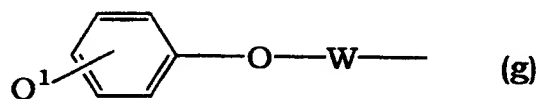
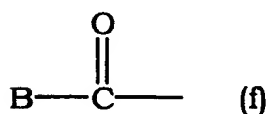
- 5 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

Aは式



- 10 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。または、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

式(c)中、Lは水素、アルキル、アミノアルキル、モノ・ジアルキルアミノアルキル、テトラヒドロフルフリル、カルバモイルアルキル、フタルイミドアルキル、アミジノを示すか、あるいは式



15

(式中、Bは水素、アルキル、アルコキシ、アラルキル、アラルキルオキシ、アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシカル

ボニルアルキル、 α -アミノベンジル、フリル、ピリジル、フェニル、フェニルアミノ、スチリルまたはイミダゾピリジルを示す。

Q^1 は水素、ハロゲン、水酸基、アラルキルオキシまたはチエニルメチルを示す。

Wはアルキレンを示す。

5 Q^2 は水素、ハロゲン、水酸基またはアラルキルオキシを示す。

Xはアルキレンを示す。

Q^3 は水素、ハロゲン、水酸基、アルコキシ、ニトロ、アミノ、2,3-ジヒドロフリルまたは5-メチル-3-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロピリダジン-6-イルを示す。

10 Yは単結合、アルキレンまたはアルケニレンを示す。)を示す。

また、式(c)中、破線は一重結合または二重結合を示す。

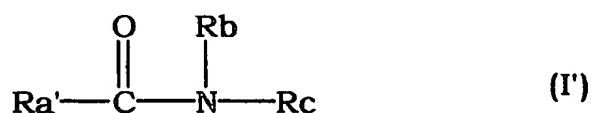
R^5 は水素、水酸基、アルコキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アルカノイルオキシまたはアラルキルオキシカルボニルオキシを示す。]

15 R bは水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

R cは置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

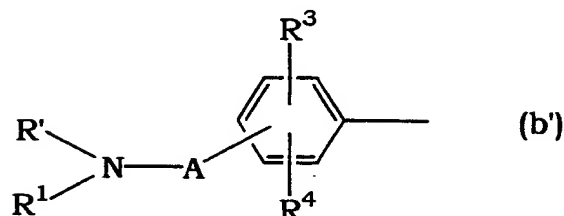
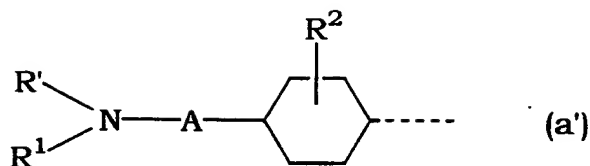
により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である、請求の範囲16記載の使用。

18. R h oキナーゼ阻害活性を有する化合物が下記一般式(I')



20

[式中、R a' は式



〔式中、 R' は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

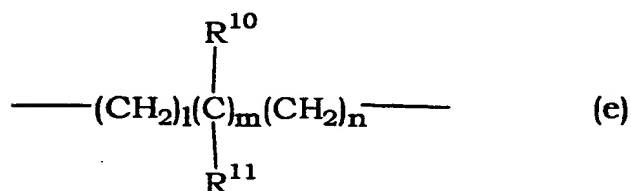
R^1 は水素、アルキルまたは環上に置換基を有していてもよいシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、フェニルもしくはアラルキルを示す。

または、 R' と R^1 は結合して隣接する窒素原子とともに環中にさらに酸素原子、硫黄原子または置換基を有していてもよい窒素原子を含んでいてもよい複素環を形成する基を示す。

R^2 は水素またはアルキルを示す。

10 R^3 、 R^4 は同一または異なって水素、アルキル、アラルキル、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、アルコキシ、アラルキルオキシ、シアノ、アシル、メルカプト、アルキルチオ、アラルキルチオ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルキルカルバモイルまたはアジドを示す。

A は式



15 (式中、 R^{10} 、 R^{11} は同一または異なって水素、アルキル、ハロアルキル、アラルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。また

は、 R^{10} と R^{11} は結合してシクロアルキルを形成する基を示す。 l 、 m 、 n はそれぞれ0または1～3の整数を示す。)を示す。

Rb は水素、アルキル、アラルキル、アミノアルキルまたはモノ・ジアルキルアミノアルキルを示す。

5 Rc は置換基を有していてもよい含窒素複素環を示す。]

により表されるアミド化合物、その異性体および／またはその製薬上許容され得る酸付加塩である請求の範囲16または17記載の使用。

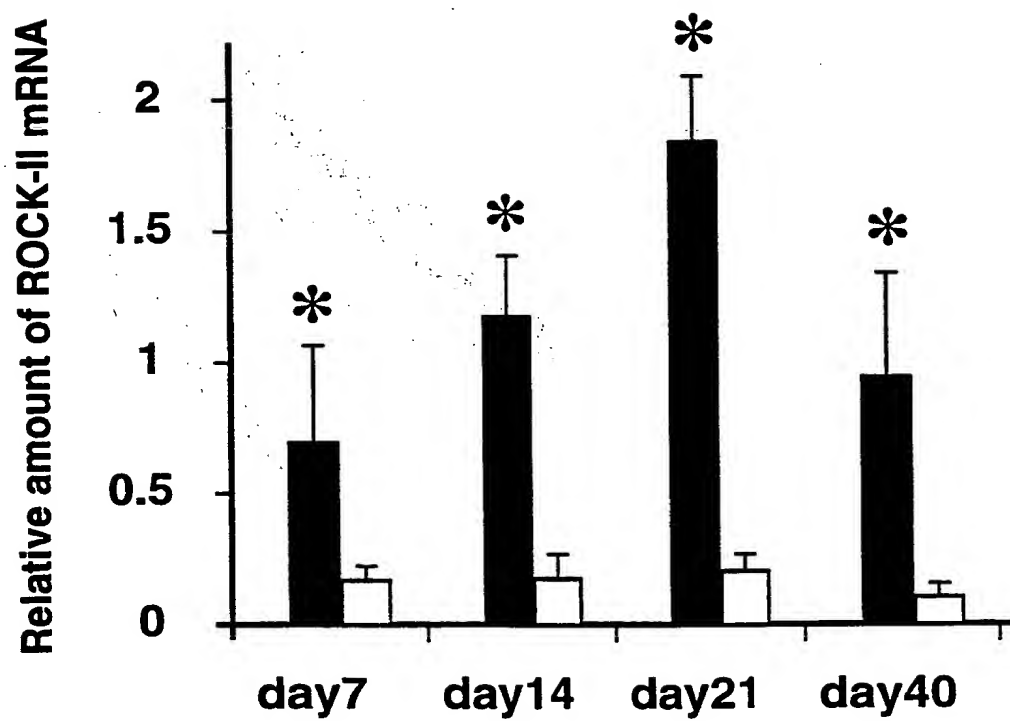
19. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサン、(+)-トランス-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)シクロヘキサンカルボキサミド、(R)-(+)-N-(4-ピリジル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミド、(R)-(+)-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(1-アミノエチル)ベンズアミドからなる群より選択される化合物および／またはそれらの製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲16記載の使用。

20. Rho キナーゼ阻害活性を有する化合物が、(+)-トランス-4-(1-アミノエチル)-1-(4-ピリジルカルバモイル)シクロヘキサンおよび／またはその製薬上許容されうる酸付加塩である請求の範囲16記載の使用。

21. 請求の範囲6～10のいずれかに記載の間質性肺炎・肺線維症の予防・治療用医薬組成物、および当該医薬組成物を間質性肺炎・肺線維症の予防・治療に使用し得るかまたは使用すべきであることを記載した書類を含む商業的パッケージ。

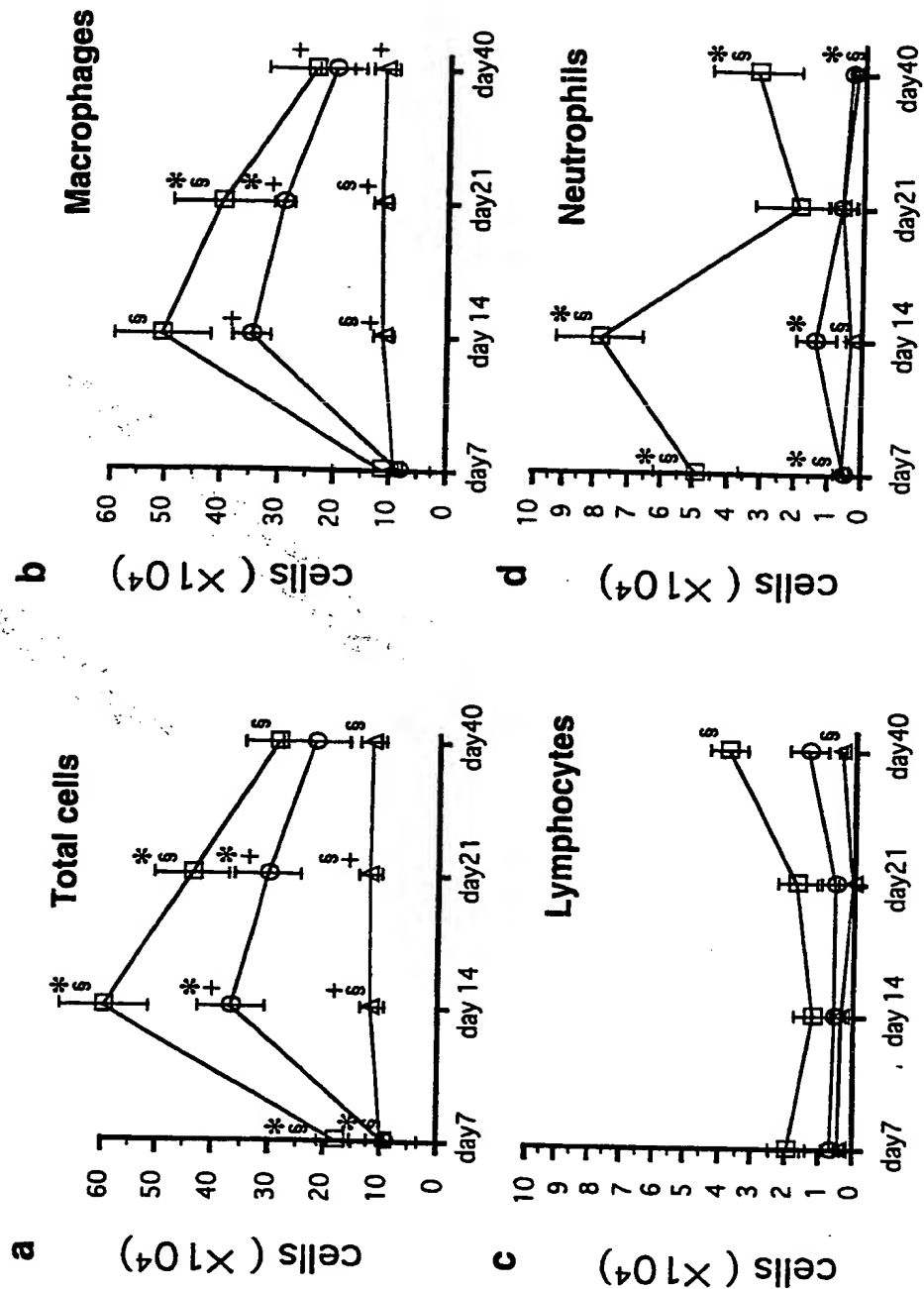
THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 1



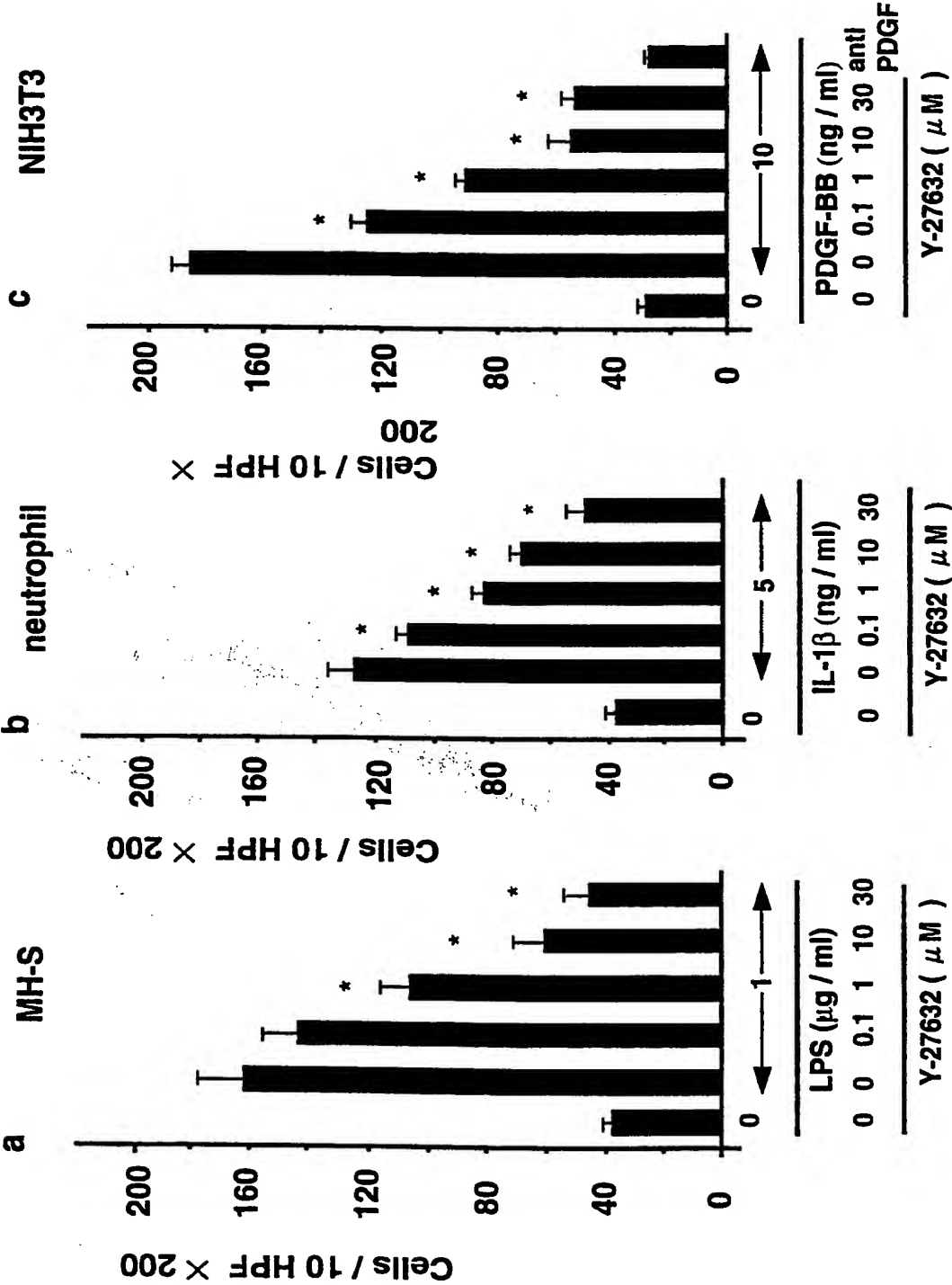
THIS PAGE BLANK (USPTO)

2



THIS PAGE BLANK (USPTO)

図 3



THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

配列表

- <110> Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.
- <120> Agent for the prophylaxis and treatment of interstitial pneumonia and fibroid lung
- <130> 09352
- <150> JP 11-122960
<151> 1999-4-28
- <160> 2
- <210> 1
<211> 19
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- <220>
- <223> Oligonucleotide designed to act as forward sequencing primer.
- <400> 1
catggtgcat tgcgacaca 19
- <210> 2
<211> 21
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
- <220>
- <223> Oligonucleotide designed to act as reverse sequencing primer.
- <400> 2
tcgcccatag taacatcacc t 21

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/34, 31/44, 31/443, 31/445, 41/4525, 31/50, 31/501
A61P11/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ A61K45/00, 31/34-31/501, A61P11/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO, 98/06433, A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Ind., Ltd.), 19 February, 1998 (19.02.98), Claims; page 4, lines 8-18; page 16, line 21 to page 18 line 11; page 54, line 16 to page 55, line 21 & AU, 9737851, A & NO, 9900622, A & CZ, 9900460, A3 & BR, 9711154, A & CN, 1233188, A & EP, 956865, A1	1-10, 16-21
Y	JP, 10-113187, A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 06 May, 1998 (06.05.98), Claims; Par. Nos. [0089] - [0108], & US, 5906819, A	1, 6, 16, 21
Y	EP, 893437, A1 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.), 27 January, 1999 (27.01.99), Claims; page 20, line 56 to page 21, line 14, & WO, 97/37969, A1, claims; page 31, line 8 to page 32, line 2	1-10, 16-21
Y	EP, 784980, A1 (Nakamura Toshikazu), 23 July, 1997 (23.07.93), Claims	1-10, 16-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T"

- later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2000 (26.05.00)Date of mailing of the international search report
13 June, 2000 (13.06.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01728

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& JP, 9-300426, A, Claims & WO, 95/29694, A1 & US, 5840311, A	
Y	EP, 519354, A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 23 December, 1992 (23.12.92), Claims & JP, 5-221872, A, Claims & US, 5279826, A & CA, 2071425, A	1-10,16-21
Y	JP, 6-345643, A (Hoechst AG), 20 December, 1994 (20.12.94), & EP, 627413, A1 & US, 5880156, A & NO, 9402062, & CA, 2125105, 0A & FI, 9402598, A & DE, 4318658, A1 & AU, 9464543, & NZ, 260660, A	1-10,16-21
Y	JP, 61-158983, A (Yoshitomi Pharmaceutical Ind. Ltd.), 18 July, 1986 (18.07.86), page 3, lower right column (Family: none)	1-10,16-21
Y	JP, 2-290821, A (Pias Arise K.K.), 30 November, 1990 (30.11.90), page 2, upper left column (Family: none)	1-10,16-21
Y	JP, 10-218768, A (Asahi Chem. Ind. Co., Ltd.), 18 August, 1998 (18.08.98), Claims (Family: none)	1-10,16-21
PA	WO, 00/09162, A1 (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 February, 2000 (26.02.00), (Family: none)	1-10,16-21

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11-15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claims 11-15 relates to a method for treatment of the human body by operation or therapy.
(PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv))
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP00/01728

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ A61K45/00, 31/34, 31/44, 31/443, 31/445, 31/4525,
31/50, 31/501, A61P11/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl¹ A61K45/00, 31/34-31/501, A61P11/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN),
WPI (DIALOG), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO, 98/06433, A1 (吉富製薬株式会社), 19. 2月. 1998 (19. 02. 98), 特許請求の範囲, 第4頁第8-18行, 第16頁21行-第18頁 第11行, 第54頁第16行-第55頁第21行, & AU, 9737851, A, & NO, 9900622, A, & CZ, 9900460, A3, & BR, 9711154, A, & CN, 1233188, A, & EP, 956865, A1	1-10, 16-21
Y	JP, 10-113187, A (麒麟麦酒株式会社), 6. 5月. 1998 (06. 05. 98), 特許請求の範囲, 【0089】-【0108】, & US, 5906819, A	1, 6, 16, 21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 05. 00

国際調査報告の発送日

13.06.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

今村 玲 英 子 印

4C

9736

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	EP, 893437, A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 27. 1月. 1999 (27. 01. 99), 特許請求の範囲, 第20頁第56行-第21頁第14行, & WO, 97/37969, A1, 特許請求の範囲, 第31頁第8行-第32頁第2行	1-10, 16-21
Y	EP, 784980, A1 (NAKAMURA, Toshikazu), 23. 7月. 1997 (23. 07. 97), 特許請求の範囲, & JP, 9-300426, A, 特許請求の範囲, & WO, 95/29694, A1, & US, 5840311, A	1-10, 16-21
Y	EP, 519354, A1 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.), 23. 12月. 1992 (23. 12. 92), 特許請求の範囲, & JP, 5-221872, A, 特許請求の範囲, & US, 5279826, A, & CA, 2071425, A	1-10, 16-21
Y	JP, 6-345643, A (ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフ ト), 20. 12月. 1994 (20. 12. 94), 特許請求の範囲, & EP, 627413, A1, & US, 5880156, A, & NO, 9402062, & CA, 2125105, 0A, & FI, 9402598, A, DE, 4318658, A1, & AU, 9464543, & NZ, 260660, A	1-10, 16-21
Y	JP, 61-158983, A (吉富製薬株式会社), 18. 7. 1986 (18. 07. 86), 第3頁右下欄 (ファミリーなし)	1-10, 16-21
Y	JP, 2-290821, A (ピアス株式会社), 30. 11. 1990 (30. 11. 90), 第2頁左上欄 (ファミリーなし)	1-10, 16-21
Y	JP, 10-218768, A (旭化成工業株式会社), 18. 8月. 1998 (18. 08. 98), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)	1-10, 16-21
PA	WO, 00/09162, A1 (千寿製薬株式会社), 26. 2月. 2000 (26. 02. 00) (ファミリーなし)	1-10, 16-21

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 11-15 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 11 ないし 15 に係る発明は、手術又は治療による人体の処置方法である。(PCT 17 条(2)(a)(i)、PCT 規則 39.1(iv))
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

THIS PAGE BLANK (USPTO)